

Fréquence et pénétrances du gène responsable du *Syndrome d'Arthrogrypose* et de *Palatoschisis* dans le bétail *charolais* en France

G. LEFORT(*), J. J. LAUVERGNE(**) et P. FABREGUE(***)

(*) *Chaire de Mathématique, Institut national agronomique, 16, rue Cl.-Bernard, 75005 Paris.*

(**) *Département de Génétique animale, Centre national de Recherches zootechniques I.N.R.A., 78350 Jouy-en-Josas*

(***) *Ingénieur ITEB, Coopérative Agricole Départementale d'élevage, Chalain-le-Comtal, 42210 Montrond-les-Bains.*

Résumé

Afin d'estimer la fréquence et les pénétrances chez les homozygotes du gène récessif donnant le *Syndrome d'Arthrogrypose* et de *Palatoschisis* (SAP) dans la race bovine *Charolaise* on a utilisé les résultats de 10 campagnes annuelles de testage des jeunes mâles en race pure conduites en France depuis 1966-1967. Les équations utilisées étaient celles établies par LAUVERGNE et LEFORT (C.R. Acad. Sci. Paris, 1973, série D, 227, 2793-2796). Les calculs ont été faits sur ordinateur, par itération.

Il s'agit d'une analyse des fratries de demi-germains constituées par les 23 064 descendants des 156 taurillons testés retenus, après l'exclusion de 17 d'entre eux dont le père avait lui-même été testé (taille moyenne d'un lot de testage : 146 veaux des deux sexes). On a noté 103 veaux anormaux SAP (0,45 % des naissances) et 43 taureaux se sont révélés transmetteurs de la tare (27,6 % des taureaux testés). Certains de ces transmetteurs détectés étaient probablement homozygotes porteurs sains mais cette probabilité n'atteint que la valeur 0,66 dans le meilleur des cas. L'estimation de la fréquence du gène dans la population *Charolaise* française était, avant toute tentative d'éradication, $\hat{q} = 0,197$, avec une intervalle de confiance de 0,13 à 0,26 au seuil de 95 p. 100. Les estimations des pénétrances chez les homozygotes mâles et femelles étaient respectivement $\hat{w}^m = 0,145$ et $\hat{w}^f = 0,089$ avec des intervalles de confiance de, respectivement, 0,06-0,23 et 0,03-0,15. La pénétrance chez les mâles était significativement supérieure à celle des femelles. La probabilité de non-détection d'un mâle hétérozygote est encore de 0,16 pour des lots de testage de 150 descendants et celle d'un homozygote porteur sain de 0,025, dans les conditions qui prévalent actuellement dans le *Charolais* français.

Introduction

Le *Syndrome d'Arthrogrypose et de Palatoschisis* (SAP) en race *Charolaise* est étudié depuis une dizaine d'années, principalement en France et au Canada (cf. LAUVERGNE et FAUCON, 1976, pour revue). On admet que la tare est due à un mutant autosomal, récessif à pénétrance incomplète.

L'estimation de la fréquence et des pénétrances peut se faire en utilisant la méthode de LAUVERGNE et LEFORT (1973). C'est ainsi qu'ont déjà été obtenues les valeurs données par LAUVERGNE (1975) mais avec des approximations importantes et sans discussion de la précision. Dans le présent article, nous présentons une étude complète du problème à partir des données de dix campagnes de testage des jeunes taureaux *Charolais* sur leur descendance, en race pure. La situation étudiée est celle existant jusqu'à une date récente, avant toute tentative systématique d'éradication du gène.

II. — Matériel et méthodes

A. — Rappel sur les méthodes indirectes d'étude du comportement des gènes à effet visible et de leur fréquence chez les bovins

Chez les bovins il est généralement difficile de mettre en place une expérimentation pour l'étude directe des facteurs mendéliens à effet visible. On doit avoir recours à des méthodes d'approche indirectes. Le prototype de ces méthodes, mises au point d'abord en génétique humaine, est la méthode dite des « indicateurs » (Proband Methode) proposée déjà par WEINBERG (1928) en Allemagne, cf. HURON et RUFFIÉ, (1959) et LI, (1961) pour revue. Ces méthodes s'attachent à l'étude des fratries signalées par un proposant (ou indicateur) qui porte la tare; elles testent une hypothèse globale : la tare est héréditaire et conditionnée par un gène récessif à pénétrance complète.

En général, chez l'homme, on utilise des fratries de germains (pleins frères ou sœurs). Dans l'espèce bovine, toutefois, les fratries de germains sont rares, on peut alors utiliser les 3/4 de germains (un parent et un grand parent de l'autre côté en commun) comme le montrent HUSTON *et al.* (1974) qui ont étudié l'application des méthodes des indicateurs dans cette espèce, ou même les demi-germains, mais alors la connaissance de la fréquence génique dans la population devient nécessaire.

La méthode que nous avons proposée (LAUVERGNE et LEFORT, 1973) s'applique aux données de demi-germains (en l'occurrence les groupes de descendants de taureaux de testage) mais elle considère le problème d'une manière un peu différente, aboutissant à une estimation de la pénétrance et de la fréquence génique en supposant, au préalable, qu'il s'agit d'un facteur mendélien récessif.

Afin de vérifier les conditions de départ (monofactorialité et récessivité) il a donc fallu imaginer une procédure complémentaire (LAUVERGNE, 1974) avec un raisonnement qui a fait appel aux notions de symptomatologie (analyse des différents symptômes pour isoler des syndromes) déjà abordées par RIECK *et al.* (1973). Cependant notre approche a été un peu différente de celle des auteurs allemands : on s'est tout d'abord attaché à démontrer que chaque symptôme,

pris indépendamment, était dû à un facteur mendélien avant de prouver, par l'absurde, qu'un seul facteur était responsable d'un syndrome regroupant tous les symptômes, dont les plus constants étaient la fissure palatine et les anomalies, des membres. On a ensuite déduit de l'examen de croisements industriels que ce facteur responsable du *Syndrome d'Arthrogrypose et de Palatoschisis* (SAP) était un récessif.

B. — *Les données*

Les fratries de demi-germains parmi lesquelles on a pu compter le nombre des anormaux présentant le syndrome SAP sont constituées par les groupes de descendants des taurillons mis au testage en race *Charolaise* en France.

Le testage des mâles Charolais sur leur descendance en race pure opère par campagne annuelle dont la première remonte à 1966-67, (1966 mise en place des I.A., 1967 naissance des veaux). Il a été organisé tout d'abord par l'*Association de testage de la race Charolaise* (ATRC) et, depuis 1972, par des coopératives d'élevage et d'insémination artificielle regroupées dans l'*Union de Testage charolaise*.

De jeunes mâles, dont le nombre varie entre 12 et 24, sont choisis, chaque année dans les élevages *Charolais* inscrits. La semence de ces mâles est mise en place dès le mois d'avril et jusqu'à juin sur des femelles *Charolaise* non inscrites de race pure, prises au hasard. Limité les premières années au département de l'Allier, le testage se pratique maintenant sur 9 départements : outre l'Allier, la Vendée, la Loire, la Saône-et-Loire, la Creuse, l'Indre, le Cher, l'Yonne et la Nièvre.

Le nombre des inséminations mises en place correspond à environ 150 naissances par taureau mais ce nombre est soumis à des fluctuations importantes suivant les années et les taureaux du fait de la difficulté de synchroniser en un court laps de temps (3 mois) la mise en place de la semence des jeunes mâles sur une zone aussi vaste.

Les éleveurs renvoient en principe les cartes de toutes les naissances, même quand il s'agit de morts-nés ou d'anormaux. Ces derniers sont alors vus par le contrôleur, qui note les tares apparentes.

Les études symptomatologiques et syndromatologiques déjà citées permettent d'identifier à peu près sûrement les animaux présentant le syndrome; ceux qui ont au moins l'un des deux symptômes suivants : fissure palatine ou arthrogrypose des membres sont considérés comme tarés. Les données des dix premières campagnes sont rassemblées dans le tableau 1.

On peut considérer que, dans les premières années du testage, les critères du choix des taureaux étaient indépendants de la présence du gène SAP, présence d'ailleurs généralement inconnue, et nous avons admis que les animaux testés formaient un échantillon aléatoire de la population étudiée. Toutefois, approximativement à partir de 1973 (campagnes 8, 9 et 10), dans le contingent d'animaux soumis au testage et issus de pères testés, n'ont été introduits que des fils de taureaux réputés indemnes de la tare. Ce choix systématique fait que ces animaux ne sont pas représentatifs de la population et ne peuvent être utilisés pour l'étude de la population avant toute tentative d'éradication. Ces animaux sont donnés dans le tableau 2.

Le tableau 3 est une récapitulation des données année par année avec, pour les campagnes 8, 9 et 10, des statistiques portant : 1) sur l'ensemble des données, 2) sur les données après élimination des descendants d'animaux issus de père testés.

TABLEAU 2

Liste des taureaux Charolais testés en race pure et dont les pères ont déjà été testés
Charolais bulls on the pure breed testing program whose fathers have already been tested.

N° ⁽¹⁾	Nombre de descendants					Père	
	Contrôlés			SAP		N°	Remarques
	T	M	F	M	F		
L8	100	50	50	0	0	V1	non TD ⁽²⁾
Q8	100	64	36	0	0	C5	non TD
P8	99	45	54	0	0	N5	non TD
Q8	93	51	42	0	0	R1	non TD
T8	141	72	69	0	0	M4	non TD
A9	126	58	69	1	1	x ⁽³⁾	non TD
C9	210	113	97	0	0	G2	non TD
G9	191	100	91	0	0	L6	non TD
P9	127	58	69	0	0	y ⁽³⁾	non TD
R9	214	109	105	0	0	J3	non TD
S9	168	82	86	0	0	P4	non TD
F10	155	82	73	0	0	R1	non TD
J10	90	53	37	0	0	H2	non TD
M10	118	51	67	0	0	G4	non TD
O10	142	66	76	0	0	E6	non TD
P10	142	77	65	0	0	E6	non TD
R10	153	71	82	0	0	G4	non TD

(1) Les taureaux sont désignés d'après le n° de la campagne, la lettre de leur indicatif est celle de la ligne où ils sont référencés dans le tableau 1.

(2) TD : transmetteur détecté.

(3) x et y sont des taureaux testés en dehors du programme des 10 campagnes analysées dans le présent article.

Le sex-ratio des animaux tarés s'écarte quelque peu de celui de la population; il faut donc considérer que les pénétrances sont différentes dans les deux sexes. Dans ce cas, les formules utilisées, qui sont rappelées plus loin, nécessitent de connaître le nombre des descendants mâles et femelles dans chaque lot de testage. Quand cette information manquait, (campagnes 1, 2 et 4) nous avons utilisé les estimations obtenues en multipliant la taille du lot de testage par les proportions des mâles et des femelles dans la population.

C. — Méthodes statistiques

Ces méthodes sont développées dans l'annexe.

1. Notations

t : nombre de taureaux testés

s_0 : nombre de taureaux reconnus transmetteurs

n_j : effectif du lot de « testage » j dont m_j mâles et f_j femelles

n_0 : effectif total des veaux tarés dont m_0 mâles et f_0 femelles

TABLEAU 3

Récapitulation des résultats français de testage sur la descendance en race Charolaise pure concernant SAP (10 campagnes)
Summary of results concerning SAP in ten campaigns of progeny testing bulls in pure breed Charolais in France.

Rubriques	Campagnes de testage n°										I à 10 ⁽¹⁾				
	1	2	3	4	5	6	7	8	8 ⁽¹⁾	9		9 ⁽¹⁾	10	10 ⁽¹⁾	I à 10
Nombre de veaux mâles contrôlés			1 254		597	391	1 031	1 067	785	1 738	1 218	1 257	857	7 335 ⁽²⁾	6 133 ⁽²⁾
Nombre de veaux femelles contrôlés			1 119		535	352	961	968	717	1 597	1 081	1 192	792	6 724 ⁽²⁾	5 557 ⁽²⁾
Nombre de veaux des deux sexes contrôlés	4 181	3 891	2 373	3 074	1 132	743	1 992	2 035	1 502	3 335	2 299	2 449	1 649	25 205	22 836
Nombre de veaux SAP mâles	24	6	6	3	5	3	6	3	3	7	6	4	4	67	66
Nombre de veaux SAP femelles	13	2	6	1	3	2	3	4	4	2	1	2	2	38	37
Nombre de veaux SAP des deux sexes	37	8	12	4	8	5	9	7	7	9	7	6	6	105	103
Fréquence de SAP parmi les mâles, (%)			0,48		0,84	0,77	0,58	0,28	0,38	0,40	0,50	0,32	0,47	0,46 ⁽²⁾	0,54 ⁽²⁾
Fréquence de SAP parmi les femelles, (%)			0,54		0,56	0,57	0,31	0,41	0,56	0,13	0,09	0,17	0,25	0,33 ⁽²⁾	0,38 ⁽²⁾
Fréquence de SAP sexes groupés, (%)	0,88	0,21	0,51	0,13	0,71	0,67	0,45	0,34	0,47	0,26	0,30	0,24	0,36	0,42	0,45
Nombre de taurillons mis au testage	24	16	15	16	16	12	15	20	15	21	15	18	12	173	156
Taille moyenne des lots de testage	174,2	243,2	158,2	190,1	70,8	61,9	132,8	101,8	100,1	158,8	153,3	136,1	137,4	145,7	146,4
Nombre de taurillons transmetteurs détectés de SAP	12	3	6	2	6	2	4	4	4	3	2	2	2	44	43
Fréquence des transmetteurs détectés, (%)	50,0	18,8	40,0	12,5	37,5	16,7	26,7	20,0	26,7	14,3	13,3	11,1	16,7	25,4	27,6

⁽¹⁾ Déduction faite pour les campagnes 8, 9 et 10 des descendance de mâles dont le père a été testé.

⁽²⁾ Sauf les campagnes 1, 2 et 4.

x_0 : nombre total des veaux tarés dont x'_0 mâles et x''_0 femelles
 q : fréquence du gène dans la population (les fréquences chez les mâles et femelles sont supposées suffisamment voisines pour être confondues).
 w' : pénétrance chez les mâles
 w'' : pénétrance chez les femelles

De manière systématique les minuscules désignent des valeurs numériques (paramètres ou observations) les majuscules désignant les aléatoires correspondantes (estimateurs, lorsqu'il s'agit de paramètres). Par exemple W' est l'estimateur de la pénétrance w' chez les mâles; l'estimation correspondante est notée \hat{w}' .

2. Définition des estimations de q , w' et w'' .

Les estimations sont les solutions du système d'équations II de la note de LAUVERGNE et LEFORT (1973).

$$\text{II} \left\{ \begin{array}{l}
 (1) \quad x'_0 = \frac{m_0 q^2 w' (1 - q w')}{1 - q^2 w'} \\
 (2) \quad x''_0 = \frac{f_0 q^2 w'' (1 - q w')}{1 - q^2 w'} \\
 (3) \quad t - s_0 = \frac{t}{1 - q^2 w'} \\
 \times \sum_{j=1}^t \left\{ \left[1 - q \left(1 - \exp - \frac{q}{2} (m_j w' + f_j w'') \right) \right]^2 - q^2 w' \exp - q (m_j w' + f_j w'') \right\}.
 \end{array} \right.$$

L'équation (3') qui remplace l'équation (3) de II est celle donnée à la fin de la note.

3. Calcul des estimations

Il a été fait par itération.

Partant des valeurs q_n , w'_n , w''_n ($n = 0, 1, \dots$) les valeurs suivantes q_{n+1} , w'_{n+1} et w''_{n+1} sont les solutions du système d'équations.

$$\left\{ \begin{array}{l}
 (1)_n \quad x'_0 = \frac{m_0 q_n^2 w'_{n+1} (1 - q_n w'_n)}{1 - q_n w'_n} \\
 (2)_n \quad x''_0 = \frac{f_0 q_n w''_{n+1} (1 - q_n w'_n)}{1 - q_n w'_n} \\
 (3')_n \quad t - s_0 = \frac{t}{1 - q_n^2 w'_{n+1}} \sum_{j=1}^t \left\{ \left[1 - q_{n+1} \left(1 - \exp - \theta_j(n) \right) \right]^2 - \frac{q_n^2 w'_{n+1}}{\exp - 2 \theta_j(n)} \right\}
 \end{array} \right.$$

$$\text{où} \quad \theta_j(n) = \frac{1}{2} q_n (m_j w'_n + f_j w''_n)$$

Les valeurs de w'_{n+1} et w''_{n+1} s'obtiennent immédiatement dans les équations (1)_n et (2)_n; la valeur de q_{n+1} est la racine positive de l'équation (3')_n qui est du second degré en q_{n+1} .

Le calcul a été arrêté quand la valeur absolue de la différence $q_{n+1} - q_n$ était inférieure à 10^{-3} .

Les programmes de calcul ont été écrits en FORTRAN et sont disponibles à la *Chaire de Mathématiques de l'INA*. Ils donnent aussi, pour chaque taureau transmetteur la probabilité qu'il soit homozygote.

4. *Variances et covariances des estimateurs*

On a déterminé des valeurs approchées valables pour les lois asymptotiques en linéarisant les équations du système précédent.

III. — Résultats

1) Les estimations de q , w' et w'' sont :

$$\begin{aligned}\widehat{q} &= 0,197 \\ \widehat{w}' &= 0,145 \\ \widehat{w}'' &= 0,089\end{aligned}$$

2) La matrice des variances et covariances asymptotiques des estimateurs Q , W' et W'' est :

$$10^{-4} \begin{pmatrix} 10,0 & -11,1 & -6,8 \\ -11,1 & 17,7 & 8,9 \\ -6,8 & 8,9 & 7,6 \end{pmatrix}$$

3) Les intervalles de confiance approchés au niveau 95 p. 100 s'en déduisent immédiatement :

$$\begin{aligned}0,13 &< q < 0,26 \\ 0,06 &< w' < 0,23 \\ 0,03 &< w'' < 0,15\end{aligned}$$

4) Probabilités d'homozygotie.

Pour les 43 taureaux transmetteurs, les probabilités de l'état homozygote vont de 0 à 0,67 :

26 sont comprises entre 0 et 0,1
10 sont comprises entre 0,1 et 0,2
4 sont comprises entre 0,2 et 0,3.

les trois plus grandes sont égales à 0,44; 0,57 et 0,67.

IV. — Discussion

A. — Comparaison avec les précédents résultats

Les précédentes estimations de \hat{q} , w' et w'' sont données dans le tableau n° 4.

TABLEAU 4

Estimations successives de la fréquence du gène responsable de SAP, en race Charolaise en France (q) et des pénétrances chez les homozygotes (w' et w'').

Successive estimations of the frequency of the gene for SAP in French Charolais cattle (q) and of penetrances in homozygotes (w' and w'').

Références	Estimations de				Observations
	q	w'	w''	w	
LAUVERGNE 1970.	0,15			0,20	Campagnes 1 à 4 : 71 taureaux, 13 519 veaux
LAUVERGNE 1971.	0,18			0,17	Campagnes 1 à 5 : 87 taureaux, 14 611 veaux
LAUVERGNE 1972.	0,20	0,14	0,10		Campagnes 1 à 6 : 99 taureaux, 15 399 veaux
LAUVERGNE 1975 :					
— Hypothèse basse	0,200			0,115	Campagnes 1 à 7 : 114 taureaux, 17 386 veaux
— Hypothèse haute	0,202			0,131	Méthode Lauvergne et Lefort (1973) avec des approximations
Présents résultats	0,197	0,147	0,089		Campagnes 1 à 10 : 157 taureaux, 23 064 veaux

Les valeurs que nous calculons sont finalement assez voisines des estimations obtenues précédemment sur un nombre plus restreint de données par des méthodes approchées.

B. — Précision des estimations

Ces estimations et surtout celles de w' et w'' sont assez imprécises, comme le montre la longueur des intervalles de confiance.

La plus grande part de l'information utilisée est constituée par les nombres des mâles et des femelles tarés dans les descendance des taureaux testés. Les lois de ces aléatoires dépendent des deux paramètres qw' et qw'' ; d'où deux conséquences :

— Les variabilités relatives de QW' et QW'' sont voisines et inférieures de près de moitié à celles de W' et W'' ;

— Les produits QW' et QW'' étant peu variables, les variations de Q et W' d'une part, Q et W'' d'autre part sont liées et de sens contraire, ce qui se traduit par de fortes corrélations négatives entre Q et W' et Q et W'' (— 0,83 et — 0,78).

C. — *Différence de pénétrance dans les deux sexes*

Les résultats obtenus confirment que les pénétrances sont différentes chez les mâles et les femelles : en effet la différence des estimations de W' et W'' a une variance :

$$v = \text{var } W' + \text{var } W'' - 2 \text{cov} (W', W'') = 10^{-4} \times 7,5$$

ce qui implique :

$$\frac{\hat{w}' - \hat{w}''}{\sqrt{v}} = 2,04$$

En utilisant la normalité asymptotique des estimations W' et W'' , on peut donc affirmer que la différence $W' - W''$ est significativement différente de 0 au niveau de 5 p. 100 (en effet, la valeur prise par la variable réduite : $(w' - w'')/\sqrt{v}$ dépasse 1,96).

D. — *Existence de taureaux homozygotes*

Les probabilités *a posteriori* de l'état homozygote pour les 43 taureaux transmetteurs montrent qu'il existe très probablement des homozygotes dans l'échantillon des taureaux testés (l'espérance du nombre de ces homozygotes est de l'ordre de 4), mais il n'est pas possible d'identifier ces homozygotes puisque, dans le meilleur des cas, il y a seulement 2 chances sur 3 que le taureau soit homozygote. Ces résultats sont en accord avec ceux de GOONEWARDENE et BERG (1976) qui, au Canada, ont pu identifier des transmetteurs homozygotes porteurs sains comme le laisse prévoir la valeur incomplète de la pénétrance.

E. — *Probabilité de non détection d'un mâle transmetteur*

Les faibles valeurs obtenues pour les pénétrances et la taille habituelle des lots de testage font qu'une proportion importante de taureaux transmetteurs échappent à la détection (ce que nous avons déjà souligné, LAUVERGNE, 1975).

La probabilité de non détection d'un transmetteur est la probabilité que, dans sa descendance il n'y ait aucun mâle taré et aucune femelle tarée soit; m étant le nombre de mâles et f le nombre de femelles du lot de testage :

$$\exp - q \frac{mw'}{2} \times \exp - q \frac{fw''}{2} = \exp - q \frac{mw' + fw''}{2}$$

pour un hétérozygote, et $\exp - q(mw' + fw'')$ pour un homozygote récessif.

Les courbes de la figure 1 donnent les valeurs de ces probabilités en fonction de la taille du lot de testage (il a été admis que la proportion de mâles et de femelles dans le lot de testage était la même que dans la population). Les valeurs choisies pour q , w' et w'' sont respectivement 0,2; 0,15 et 0,09, c'est-à-dire les valeurs estimées dans la population.

Remarquons que, si la taille du lot de testage est égale à cent, la probabilité de non-détection atteint 0,3 pour un hétérozygote et qu'elle est encore de 0,1 pour un lot de taille deux cents.

F. — *Information apportée par les taureaux fils de taureaux testés éliminés lors de l'estimation de q , w' et w''*

Ces 17 taureaux n'ont pas été pris en compte parce qu'ils ont été choisis systématiquement parmi les descendants de taureaux non reconnus transmetteurs et ne sont donc pas représentatifs de la population. Mais, ce faisant, nous négligeons l'information qu'ils pouvaient apporter et, bien que cette information soit assez pauvre, il est intéressant de vérifier si ces nouvelles données sont en accord avec les résultats de l'étude précédente.

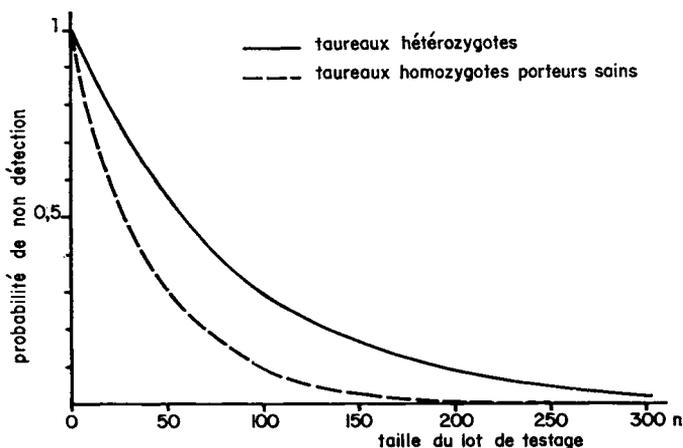


FIG. 1. — *Probabilité de non détection de taureaux Charolais hétérozygotes et homozygotes porteurs sains du gène récessif responsable de SAP en fonction de la taille des lots de testage (condition du Charolais français avant toute tentative d'éradication).*

Probability of non detection of heterozygous and homozygous normal overlap Charolais bulls wearing the recessive gene for SAP according to the size of the progeny lot (french Charolais conditions before any attempt of eradication).

1) Pour un taureau testé et non reconnu transmetteur, on peut calculer les probabilités *a posteriori* des trois génotypes (l'étude est analogue à celle présentée en IV dans l'annexe) et, à partir de là, la probabilité qu'un fils de ce taureau soit reconnu transmetteur. On en déduit aisément la loi de l'aléatoire Y égale au nombre de transmetteurs reconnus parmi les 17 fils de taureaux testés (les paramètres q , w , w' sont remplacés par leurs estimations) :

— l'espérance de Y est légèrement supérieure à 3;

— la probabilité que Y soit égal à 0 ou 1 est de l'ordre de 0,17. Le résultat expérimental ($y = 1$) est faible, mais ce n'est pas en contradiction avec l'étude antérieure, puisque la probabilité d'obtenir un résultat aussi faible est de 0,17.

2) Dans la descendance du seul taureau reconnu transmetteur (58 mâles et 68 femelles), on a trouvé un mâle taré et une femelle tarée. Les aléatoires X' et X'' relatives à ce taureau ont des lois de Poisson de paramètres 0,84 et 0,61 si le taureau est hétérozygote hypothèse la plus vraisemblable, 1,68 et 1,22 si le taureau est

homozygote, récessif. Les valeurs expérimentales $x' = 1$ et $x'' = 1$ sont, pour ces lois, des valeurs très vraisemblables; elles sont en excellent accord avec l'étude antérieure.

Reçu pour publication en juillet 1977

Summary

Frequency and penetrances of the gene for the syndrome of arthrogryposis and palatoschisis in the French Charolais cattle

To estimate the frequency and penetrance of the recessive gene for the Syndrome of Arthrogryposis and Palatoschisis (SAP) in homozygotes of the *Charolais* breed, we used the data obtained from 10 years of testing young pure-bred males in France, since 1966-1967. The equations applied were established by LAUVERGNE and LEFORT (C.R. Acad. Sci. Paris, 1973, série D, 227, 2 793-2 796); computation was done on a computer by iteration.

Half sibships constituted of 23 064 progeny of 157 bull-calves tested were analyzed; the sire of 17 of these having himself been tested, they were eliminated. The mean size of a testing lot was 146 calves of both sexes. There were 103 abnormal SAP calves (0.45 % of births) and 43 bulls were proven to transmit the defect (28 % of bulls tested). Some of these detected transmitters were certainly normal overlap homozygous carriers, but this could only be affirmed with 0.66 probability in the best case. Gene frequency estimation in the French *Charolais* population before an attempt at eradication was $\hat{q} = 0.197$, with a confidence interval of 0.13-0.26 at a 95 p. 100 threshold. Penetrance estimations in male and female homozygotes were $\hat{w}' = 0.145$ and $\hat{w}'' = 0.089$, respectively, with confidence intervals of 0.06-0.23 and 0.03-0.15 respectively. Penetrance in males was significantly higher than that of females. The non-detection probability of a heterozygous male is still 0.16 for testing lots of 150 progeny and that of a healthy homozygous carrier 0.025 in present conditions of the French *Charolais*.

Références bibliographiques

- GOONEWARDENE L. A., BERG R. T., 1976. Arthrogryposis in *Charolais* cattle, a study on gene penetrance. *Ann. Génét. Sél. anim.*, **8**, 493-499.
- HURON R., RUFFIÉ J., 1959. *Les méthodes en Génétique Générale et en Génétique Humaine*. Masson, Paris, 449-459.
- HUSTON K., CHASE R., WALLER R., 1974. Identifying genes with visible effects in cattle: full, three quarter and half-sib, other methods. *1st Congr. Genet. appl. anim. Breeding*, Madrid, **1**, 39-46.
- LAUVERGNE J. J., 1970. Quelques considérations sur la fissure palatine en race *Charolaise*. In J.M.D., *Réunion du 9 juin 1970 du groupe d'Étude du « Caractère Palais fendu en Charolais »* ITEB, Section Amélioration Génétique, Paris, pp 6 + 2, ronéoté, (suppl. à) (cf. résumé in LAUVERGNE et FAUCON, 1976).
- LAUVERGNE J. J., 1971. Déterminisme héréditaire du Syndrome et conséquences pour la sélection du *Charolais*, in *Réunion du groupe d'Étude Palais fendu en Charolais* du 13 octobre 1971, ITEB, Paris, pp 2, ronéoté. (cf. résumé in LAUVERGNE et FAUCON, 1976).
- LAUVERGNE J. J., 1972. *Hereditary determinism of Arthrogryposis with Palatoschisis Syndrome in Charolais cattle*. Conférence du 20-6-72 au « Beef Cattle Research Ranch », de l'Université d'Alberta à Kinsella, Alberta, non publié. (Cf. résumé in LAUVERGNE et FAUCON, 1976).
- LAUVERGNE J. J., 1974. Étude des gènes à effets visibles à partir des données de testage des taureaux sur leur descendance. *1er Congr. Mond. Génét. appl. élevage*, Madrid, **1**, 47-55.
- LAUVERGNE J. J., 1975. État actuel des connaissances sur le Syndrome d'Arthrogrypose et de Palatoschisis (SAP) dans le bétail *Charolais* de France. *Ann. Génét. Sél. anim.*, **7**, 321-330.
- LAUVERGNE J. J., FAUCON A., 1976. Le Syndrome d'Arthrogrypose et de Palatoschisis (SAP) en race bovine *Charolaise* : bibliographie annotée, 1967-1975. *Ann. Génét. Sél. anim.*, **8**, 51-70.

- LAUVERGNE J. J., LEFORT G., 1973. Nouvelle méthode pour analyser le comportement et la fréquence des gènes récessifs à effets visibles dans les populations bovines. *C.R. Acad. sci Paris (Série D)*, **227**, 2 793-2 796.
- LEFORT G., OLLIVIER L., SELLIER P., 1975. — Analyse du comportement et de la fréquence des gènes à effets visibles dans les fratries de germains et de demi-germains. *Ann. Génét. Sél. anim.*, **7**, 365-377.
- LI, C. C., 1961. *Human Genetics*. Mc Graw Hill, New-York, 58-78.
- RIECK G. W., HERZOG A., RAU W., 1973. Untersuchungen zur teratologischen Populationsstatistik und zur Ätiologie der embryonalen Entwicklungsstörungen beim Rind. II. Missbildungssyndrome. *Giessener Beitr. Erbpath. Zuchthyg.* **5**, (1/2), 1-70.
- WEINBERG W., 1928. Mathematische Grundlagen der Probenmethode. *Z. Indukt. Abstam. Vererbungsleh.*, **48**, 179-228.

Annexe

Étude mathématique du modèle utilisé

I. — Méthode

1. Modèle

Le modèle a été défini dans la note de LAUVERGNE et LEFORT (1973).

Les lois des aléatoires X'_j et X''_j (nombres de taureaux mâles et femelles dans le lot de testage j qui comporte m_j mâles et f_j femelles) et de l'indicatrice S_j (égale à 1 si le taureau j est reconnu transmetteur et à 0 sinon) sont définies par :

- les triplets X'_j , X''_j , S_j sont indépendants (ce qui suppose l'absence de relations de parenté connue entre les animaux testés);
- les probabilités qu'un taureau soit homozygote récessif, hétérozygote ou non transmetteur sont respectivement :

$$\frac{q^2(1-w')}{1-q^2w'} \quad \frac{2q(1-q)}{1-q^2w'} \quad \frac{(1-q)^2}{1-q^2w'}$$

w' et w'' étant les pénétrances du gène chez les homozygotes récessifs respectivement mâles et femelles;

- les lois conditionnelles de X'_j et X''_j connaissant le génotype du taureau j sont poissonniennes de paramètres $m_j w' q$ et $f_j w'' q$ pour un homozygote récessif, $m_j w'' q / 2$ et $f_j w'' q / 2$ pour un hétérozygote et 0 pour un non transmetteur.

2. Définition des estimateurs.

La technique est analogue à celle utilisée pour l'étude des fratries de germains et demi-germains (LEFORT *et al.* 1975).

Les estimateurs Q, W', W'' des paramètres q, w', w'' sont obtenus en prenant chacune des aléatoires

$$X'_0 = \sum_{j=1}^t X'_j \quad X''_0 = \sum_{j=1}^t X''_j \quad t - S_0 = t - \sum_{j=1}^t S_j$$

comme estimateur de son espérance : Q, W', W'' sont les solutions du système

$$X'_0 = a(Q, W', W'') \quad X''_0 = b(Q, W', W'') \quad t - S_0 = c(Q, W', W'')$$

où les fonctions a, b, c sont définies par :

$$E(X'_0) = a(q, w', w'') \quad E(X''_0) = b(q, w', w'') \quad E(t - S_0) = c(q, w', w'')$$

Les estimations $\hat{q}, \hat{w}', \hat{w}''$ sont donc solutions du système :

$$x'_0 = a(\hat{q}, \hat{w}', \hat{w}'') \quad x''_0 = b(\hat{q}, \hat{w}', \hat{w}'') \quad t - s_0 = c(\hat{q}, \hat{w}', \hat{w}'')$$

qui est résolu par itération.

(Les minuscules x'_0, x''_0, s_0 désignent les valeurs observées).

3. Loi des estimateurs

Pour de grandes valeurs du nombre t de taureaux testés (dans le cas étudié $t = 154$), la loi exacte de Q, W', W'' peut être remplacée par la loi asymptotique qui est une loi normale et est donc définie par les espérances et les variances et covariances de Q, W', W'' .

- Les estimateurs Q, W', W'' ont des espérances asymptotiques égales aux paramètres q, w', w'' ; ils sont asymptotiquement bien centrés.
- Les variances et covariances asymptotiques s'obtiennent en remplaçant les fonctions a, b, c par leurs différentielles au point $\Pi = (q, w', w'')$, c'est-à-dire en écrivant :

$$\begin{aligned} X'_0 - a(\Pi) &= \frac{\partial a}{\partial q}(\Pi)(Q - q) + \frac{\partial a}{\partial w'}(\Pi)(W' - w') + \frac{\partial a}{\partial w''}(\Pi)(W'' - w'') \\ X''_0 - b(\Pi) &= \frac{\partial b}{\partial q}(\Pi)(Q - q) + \frac{\partial b}{\partial w'}(\Pi)(W' - w') + \frac{\partial b}{\partial w''}(\Pi)(W'' - w'') \\ t - S_0 - c(\Pi) &= \frac{\partial c}{\partial q}(\Pi)(Q - q) + \frac{\partial c}{\partial w'}(\Pi)(W' - w') + \frac{\partial c}{\partial w''}(\Pi)(W'' - w'') \end{aligned}$$

La matrice U des variances et covariances des estimateurs Q, W', W'' est donc définie par :

$$U = D^{-1} V^t D^{-1}$$

où V est la matrice des variances et covariances des aléatoires $X'_0, X''_0, t - S_0$ et D la matrice des dérivées partielles des fonctions a, b, c au point $\Pi = (q, w', w'')$.

Les valeurs exactes q, w', w'' étant inconnues, on obtient une valeur approchée de U , soit \hat{U} en remplaçant q, w' et w'' par leurs estimations $\hat{q}, \hat{w}', \hat{w}''$.

- Cette loi normale approchée a été utilisée pour déterminer les intervalles de confiance de q, w' et w'' indiqués dans l'article et faire le test de l'hypothèse $w' = w''$.

II. — Calcul des moments d'ordre 1 et 2 de X'_0, X''_0, S_0

I. Calcul des espérances

L'espérance des aléatoires X'_j, X''_j, S_j s'obtient en pondérant les espérances conditionnelles sachant le génotype du taureau j par les probabilités de ces divers génotypes :

$$E(X'_j) = \frac{2q(1-q)}{1-q^2w'} \times \frac{m_jqw'}{2} + \frac{q^2(1-w')}{1-q^2w'} \times m_jqw' = m_jw'G(q, w')$$

$$E(X''_j) = \frac{2q(1-q)}{1-q^2w'} \times \frac{f_jqw''}{2} + \frac{q^2(1-w')}{1-q^2w'} \times f_jqw'' = f_jw''G(q, w')$$

où

$$G(q, w') = \frac{q^2(1-qw')}{1-q^2w'}$$

$$E(1 - S_j) = \text{Prob}(S_j = 0) =$$

$$\frac{(1-q)^2}{1-q^2w'} \times 1 + \frac{2q(1-q)}{1-q^2w'} \times \exp\left[-\frac{q}{2}(m_jw' + f_jw'')\right] + \frac{q^2(1-w')}{1-q^2w'} \times \exp[-q(m_jw' + f_jw'')] = \frac{1}{1-q^2w'} H_j(q, w', \theta_j)$$

où

$$\theta_j = \frac{q}{2}(m_jw' + f_jw'')$$

$$H_j(q, w', \theta_j) = [1 - q + q \exp(-\theta_j)]^2 - q^2w' \exp(-2\theta_j)$$

En sommant les résultats précédents, on obtient :

$$E(X'_0) = m_0w'G(q, w') = m_0w' \frac{q^2(1-qw')}{1-q^2w'} = a(q, w', w'')$$

$$E(X''_0) = f_0w''G(q, w') = f_0w'' \frac{q^2(1-qw')}{1-q^2w'} = b(q, w', w'')$$

$$E(t - S_0) = \sum_{j=1}^t H_j(q, w', \theta_j) / (1 - q^2w') = c(q, w', w'')$$

2. Calcul des variances et covariances

— Pour X'_j et X''_j , nous utiliserons les variances et covariances conditionnelles : sachant le génotype du taureau j , X'_j et X''_j sont indépendantes et ont des lois de Poisson de paramètres connus. Nous écrirons ensuite les formules classiques :

$$\text{var } X'_j = E[\text{var}_g X_j] + \text{var}[E_g(X'_j)]$$

$$\text{cov}(X'_j, X''_j) = E[\text{cov}_g(X'_j, X''_j)] + \text{cov}[E_g(X'_j), E_g(X''_j)]$$

(l'indice g signifie que l'étude est faite pour la loi conditionnelle connaissant le génotype du taureau j ; les espérances et covariances sont obtenues en attribuant à chaque génotype la probabilité qui lui correspond dans le modèle).

La variance d'une loi de Poisson est égale à son espérance; on obtient donc :

$$\begin{aligned} E[\text{var}_g X'_j] &= E[E_g X'_j] = E(X'_j) = m_j w' \frac{q^2(\mathbf{I} - qw')}{\mathbf{I} - q^2 w'} \\ \text{var}[E_g(X'_j)] &= E\{[E_g(X'_j)]^2\} - \{E[E_g(X'_j)]\}^2 = E\{[E_g(X'_j)]^2\} - \{E(X'_j)\}^2 \\ &= \frac{2q(\mathbf{I} - q)}{\mathbf{I} - q^2 w'} \left(\frac{m_j q w'}{2}\right)^2 + \frac{q^2(\mathbf{I} - w')}{\mathbf{I} - q^2 w'} (m_j q w')^2 - \left[m_j w' \frac{q^2(\mathbf{I} - qw')}{\mathbf{I} - q^2 w'}\right]^2 \\ &= m_j^2 q^3 w'^2 (\mathbf{I} - q) [\mathbf{I} - qw'(2 - q)] / 2(\mathbf{I} - q^2 w')^2 \end{aligned}$$

et, en faisant la somme de ces deux termes, la variance de X_j .

De même :

$$\begin{aligned} \text{var } X''_j &= E(X''_j) + f_j^2 q^3 w'^2 (\mathbf{I} - q) [\mathbf{I} - qw'(2 - q)] / 2(\mathbf{I} - q^2 w')^2 \\ \text{cov}(X'_j, X''_j) &= f_j m_j q^3 w' w'' (\mathbf{I} - q) [\mathbf{I} - qw'(2 - q)] / 2(\mathbf{I} - q^2 w')^2 \end{aligned}$$

— L'aléatoire $\mathbf{I} - S_j$ est une indicatrice, par suite :

$$\text{var } \mathbf{I} - S_j = E(\mathbf{I} - S_j) [\mathbf{I} - E(\mathbf{I} - S_j)]$$

Pour le calcul de la covariance de $\mathbf{I} - S_j$ et X'_j , nous utiliserons la relation :

$$X'_j (\mathbf{I} - S_j) = 0$$

(en effet si X'_j n'est pas nul, le taureau j est transmetteur et $\mathbf{I} - S_j$ est nul).

$$\begin{aligned} \text{cov}(X'_j, \mathbf{I} - S_j) &= E[X'_j (\mathbf{I} - S_j)] - E(X'_j) E(\mathbf{I} - S_j) = - E(X'_j) E(\mathbf{I} - S_j) \\ &= - m_j w' G(q, w') H_j(q, w', \theta_j) / (\mathbf{I} - q^2 w') \end{aligned}$$

De même :

$$\text{cov}(X''_j, \mathbf{I} - S_j) = - f_j w'' G(q, w') H_j(q, w', \theta_j) / (\mathbf{I} - q^2 w')$$

— L'indépendance des triplets $(X'_j, X''_j, \mathbf{I} - S_j)$ implique que les variances et covariances des aléatoires X'_0, X''_0 et $t - S_0$ s'obtiennent en sommant les moments correspondants de X'_j, X''_j et $\mathbf{I} - S_j$:

$$\begin{aligned} \text{var } X'_0 &= E(X'_0) + q^3 (\mathbf{I} - q) [\mathbf{I} - qw'(2 - q)] w'^2 \sum_{j=1}^t m_j^2 / 2(\mathbf{I} - q^2 w')^2 \\ \text{var } X''_0 &= E(X''_0) + q^3 (\mathbf{I} - q) [\mathbf{I} - qw'(2 - q)] w''^2 \sum_{j=1}^t f_j^2 / 2(\mathbf{I} - q^2 w')^2 \\ \text{cov}(X'_0, X''_0) &= q^3 (\mathbf{I} - q) [\mathbf{I} - qw'(2 - q)] w' w'' \sum_{j=1}^t m_j f_j / 2(\mathbf{I} - q^2 w')^2 \\ \text{var}(t - S_0) &= E(t - S_0) - \sum_{j=1}^t [H_j(q, w', \theta_j)]^2 / (\mathbf{I} - q^2 w')^2 \\ \text{cov}(X'_0, t - S_0) &= - q^2 w' (\mathbf{I} - qw') \sum_{j=1}^t m_j H_j(q, w', \theta_j) / (\mathbf{I} - q^2 w')^2 \\ \text{cov}(X''_0, t - S_0) &= - q^2 w'' (\mathbf{I} - qw') \sum_{j=1}^t f_j H_j(q, w', \theta_j) / (\mathbf{I} - q^2 w')^2 \end{aligned}$$

III. — Calcul des dérivées partielles des fonctions a , b , c

Ce calcul classique ne présente aucune difficulté.

Les dérivées partielles des fonctions a et b se déduisent immédiatement de celles de la fonction G :

$$\begin{aligned} \frac{\partial a}{\partial b} &= m_0 w' \frac{\partial G}{\partial q} & \frac{\partial a}{\partial w'} &= m_0 \left(G + w' \frac{\partial G}{\partial w'} \right) & \frac{\partial a}{\partial w''} &= 0 \\ \frac{\partial b}{\partial q} &= f_0 w'' \frac{\partial G}{\partial q} & \frac{\partial b}{\partial w'} &= f_0 w'' \frac{\partial G}{\partial w'} & \frac{\partial b}{\partial w''} &= f_0 G \end{aligned}$$

où

$$\begin{aligned} \frac{\partial G}{\partial q} &= q(2 - 3qw' + q^2w'^2) / (1 - q^2w'^2)^2 \\ \frac{\partial G}{\partial w'} &= -q^3(1 - q) / (1 - q^2w'^2)^2 \end{aligned}$$

Pour le calcul des dérivées partielles de la fonction c , il est commode de déterminer d'abord celles des fonctions H_j ($j = 1, \dots, t$) considérées comme fonctions de q , w' , θ_j ; les dérivées par rapport à q , w' , θ_j seront écrites avec la notation δ pour ne pas être confondues avec les dérivées par rapport à q , w' , w'' (θ_j est en effet une fonction de ces trois variables).

$$\begin{aligned} \frac{\delta H_j}{\delta q} &= -2[1 - q + q \exp(-\theta_j)] [1 - \exp(-\theta_j)] - 2qw' \exp(-2\theta_j) \\ \frac{\delta H_j}{\delta w} &= -q^2 \exp(-2\theta_j) \\ \frac{\delta H_j}{\delta \theta_j} &= -2q[1 - q + q \exp(-\theta_j)] \exp(-\theta_j) + 2q^2w' \exp(-2\theta_j) \end{aligned}$$

On en déduit les expressions suivantes :

$$\begin{aligned} \frac{\partial c}{\partial q} &= \frac{1}{1 - q^2w'} \sum_{j=1}^t \left[\frac{\delta H_j}{\delta q} + \frac{m_j w' + f_j w''}{2} \frac{\delta H_j}{\delta \theta_j} \right] + \frac{2qw'}{(1 - q^2w')^2} \sum_{j=1}^t H_j \\ \frac{\partial c}{\partial w'} &= \frac{1}{1 - q^2w'} \sum_{j=1}^t \left[\frac{\delta H_j}{\delta w'} + \frac{qm_j}{2} \frac{\delta H_j}{\delta \theta_j} \right] + \frac{q^2}{(1 - q^2w')^2} \sum_{j=1}^t H_j \\ \frac{\partial c}{\partial w''} &= \frac{1}{1 - q^2w'} \sum_{j=1}^t \frac{qf_j}{2} \frac{\delta H_j}{\delta \theta_j} \end{aligned}$$

IV. — Génotypes des taureaux reconnus transmetteurs

Connaissant le génotype du taureau j , les aléatoires X'_j et X''_j sont des indépendantes et ont des lois de Poisson de paramètres connus.

La probabilité d'obtenir x'_j mâles tarés et x''_j femelles tarées dans un lot de

testage comprenant m_j mâles et f_j femelles est donc, si la somme $x'_j + x''_j$ est non nulle (cas d'un transmetteur reconnu) :

pour un homozygote normal égale à 0,
pour un hétérozygote égale à :

$$\begin{aligned}\Phi_j &= \exp\left(-\frac{qm_jw'}{2}\right) \frac{1}{x'_j!} \left(\frac{qm_jw'}{2}\right)^{x'_j} \times \exp\left(-\frac{qf_jw''}{2}\right) \frac{1}{x''_j!} \left(\frac{qf_jw''}{2}\right)^{x''_j} \\ &= \frac{1}{x'_j! x''_j!} \exp(-\theta_j) \left(\frac{qm_jw'}{2}\right)^{x'_j} \left(\frac{qf_jw''}{2}\right)^{x''_j} / 2^{x'_j+x''_j}\end{aligned}$$

où

$$\theta_j = q(m_jw' + f_jw'')/2$$

pour un homozygote récessif égale :

$$\begin{aligned}\Psi_j &= \exp(-qm_jw') \frac{1}{x'_j!} (qm_jw')^{x'_j} \times \exp(-qf_jw'') \frac{1}{x''_j!} (qf_jw'')^{x''_j} \\ &= \frac{1}{x'_j! x''_j!} \exp(-2\theta_j) (qm_jw')^{x'_j} (qf_jw'')^{x''_j}\end{aligned}$$

Les probabilités a priori de ces trois génotypes sont :

$$\frac{(1-q)^2}{1-q^2w'} \quad \frac{2q(1-q)}{1-q^2w'} \quad \frac{q^2(1-w')}{1-q^2w'}$$

Les probabilités a posteriori de ces génotypes (connaissant les résultats du testage) sont données par le théorème de Bayes. La probabilité que le taureau j soit homozygote récessif est donc :

$$\frac{\frac{q^2(1-w')}{1-q^2w'} \Psi_j}{\frac{2q(1-q)}{1-q^2w'} \Psi_j + \frac{q^2(1-w')}{1-q^2w'} \Psi_j} = \frac{2^{x'_j+x''_j-1} q(1-w') \exp(-\theta_j)}{1-q + 2^{x'_j+x''_j-1} q(1-w') \exp(-\theta_j)}$$

Pour les calculs numériques, les paramètres inconnus q , w' et w'' ont été remplacés par leurs estimations.